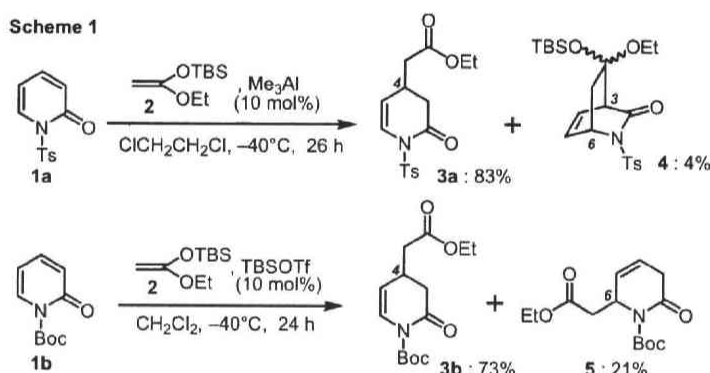


2- ピリジノン誘導体へのシリルケテンアセタールの共役付加反応の開発と含窒素天然物合成への応用

著者	川本 啓
号	42
学位授与番号	415
URL	http://hdl.handle.net/10097/46040

論文内容要旨

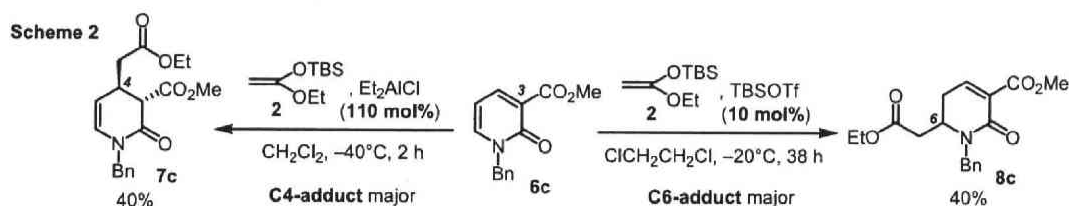
含窒素六員環骨格を有する天然物は様々な生理活性を示し、アザ糖類のように臨床応用されている化合物も知られ、その効率的合成法の開発は創薬研究に寄与すると考えられる。多官能基を有する含窒素六員環化合物の合成法の一つに、含窒素芳香族化合物に官能基を導入する方法があり、アシルピリジニウム塩に対する求核付加反応が盛んに研究され、様々な天然物の合成に応用されている。しかし、2-ピリジノン誘導体への炭素官能基導入法およびその合成化学的応用はほとんど報告されていない。当研究室では、Lewis 酸触媒存在下、2-ピリジノン誘導体 **1a** または **1b** にシリルケテンアセタール **2** を共役付加させる反応をすでに開発している (Scheme 1)。生成物は、ピペリジン環内の二重結合やカルボニル基を足場としてさらなる官能基導入を行うことができ、立体選択的な修飾の可能性が期待でき、合成化学的に有用な素子であると考えられる。本反応では、4 位付加体 **3a** または **3b** が優先的に得られるが、6 位付加体 **5** および二環性化合物 **4** を収率良く合成することには課題を残している。そこで、著者は、本反応の位置選択性の制御と合成化学的応用を目的として研究に着手した。

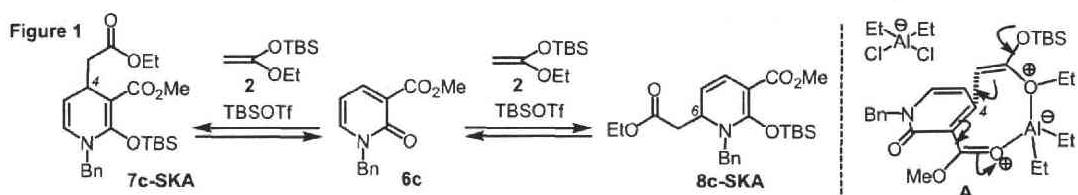


(1) 3 位または 5 位にメトキシカルボニル基を有する基質を用いる反応の検討

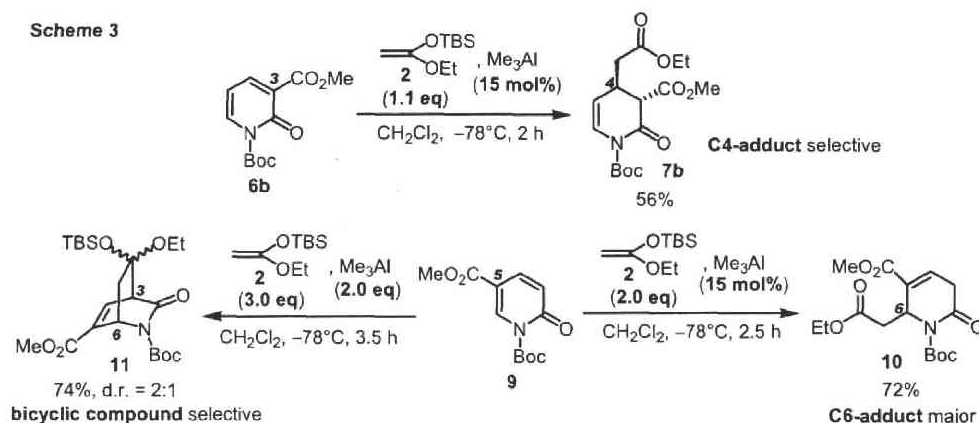
反応の検討に当たっては、基質の反応性の向上と位置選択性の変化を期待して、電子求引基のメトキシカルボニル基を導入した 2-ピリジノン誘導体を基質とすることとし、基質の窒素原子上の置換基 (Bn or Boc) およびメトキシカルボニル基の置換位置 (3-CO₂Me or 5-CO₂Me) が反応性に与える影響を比較検討した。

窒素原子上にベンジル基を有する基質 **6c** では、TBSOTf を用いた場合には 6 位付加体 **8c** が、Et₂AlCl を用いた場合には 4 位付加体 **7c** が優先的に生成し、用いる Lewis 酸によって位置選択性が変化することが分かった (Scheme 2)。また、TBSOTf は触媒量で反応が進行するのに対し、Et₂AlCl は化学量論量を必要とするという違いも見られ、その反応性の差異を考察するため、反応機構に関して検討を行った。その結果、TBSOTf を用いた場合には、反応系内に図のような平衡があることが分かり、Et₂AlCl を用いた場合には環状遷移状態 (A) を経由して反応が進行していることが示唆された (Figure 1)。





窒素原子上に Boc 基を有する基質では、メトキシカルボニル基の置換位置によって位置選択性が変化する事が明らかとなった (Scheme 3)。触媒量の Lewis 酸存在下、メトキシカルボニル基を 3 位に有する **6b** からは 4 位付加体 **7b** が選択的に、5 位に有する **9** からは 6 位付加体 **10** が優先的に得られ、特に Me_3Al が高い反応性を示した。また、**9** に 2 当量の Me_3Al を作用させると二環性化合物 **11** が得られることも分かった。



Scheme 4 に示したように、一当量ずつの **2** と Me_3Al を攪拌してから **9** を加えても付加反応は進行しなかったが、その後系内に **12** を加えると反応が進行し、後から加えた **12** の付加体 **13** を選択的に与えた。この結果から、**2** と Me_3Al は複合体を形成し、その複合体が Lewis 酸として作用していることが示唆された。両者の混合物を React IR と ^1H - および ^{13}C -NMR スペクトルの測定によって解析したところ、両者が -80°C で錯体を形成していることを示唆するスペクトルが得られた。さらに、酪酸エステル由来の SKA-2 の両幾何異性体を用いて行った実験の結果から、メトキシカルボニル基を 3 位に有する **6c** では環状遷移状態 (B)、5 位に有する **9** では非環状遷移状態 (C) を経由して反応が進行していると提唱した (Figure 2)。

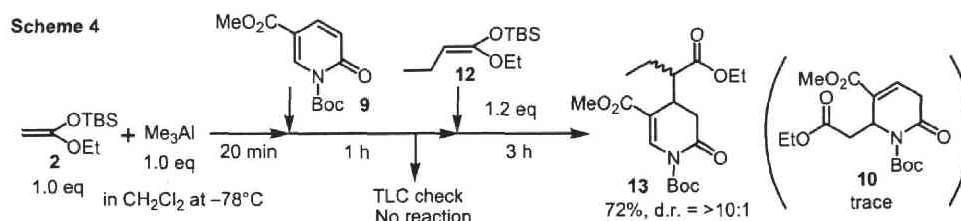
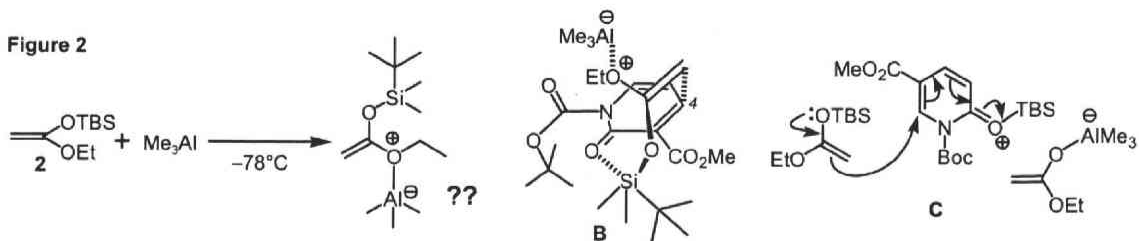
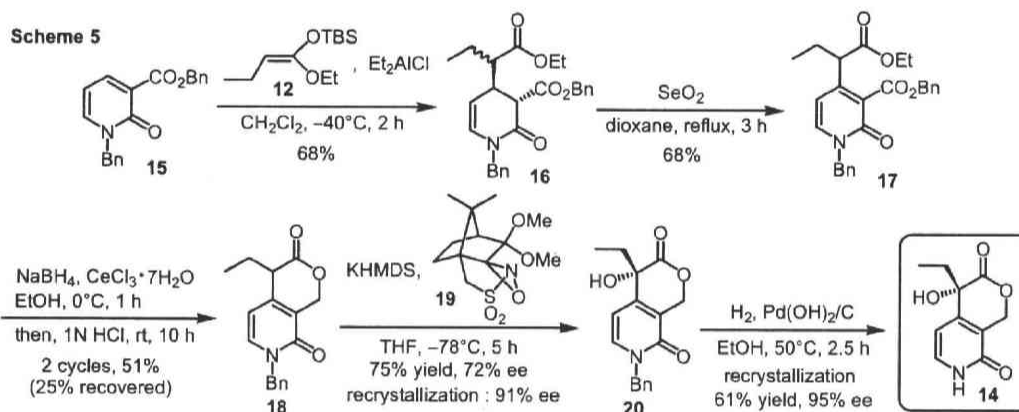


Figure 2



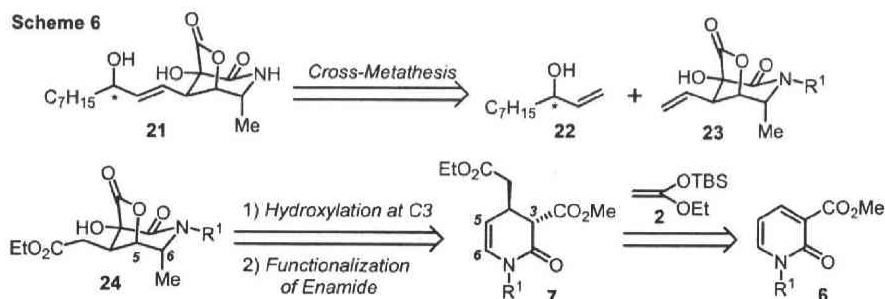
(2) (20*S*)-Camptothecin DE 環部の不斉合成

本反応の合成化学的应用として、抗腫瘍活性天然物である (20*S*)-camptothecin の DE 環部 (14) の合成を行った。入手容易な原料から合成した 15 に対し、 Et_2AlCl を用いて 12 の 4 位選択的な付加反応を行った後、芳香化反応を行い 17 へ導いた (Scheme 5)。続いて、ベンジルエステルの選択的還元によりラクトン 18 を構築後、光学活性なオキサジリジン誘導体 19 を用いる不斉ヒドロキシ化反応を検討し、中程度の光学純度で 20 を得た。再結晶により光学純度を上げた後、脱保護を行い、6 工程、総収率 12%，95% ee の光学純度で 14 の不斉合成を達成した。

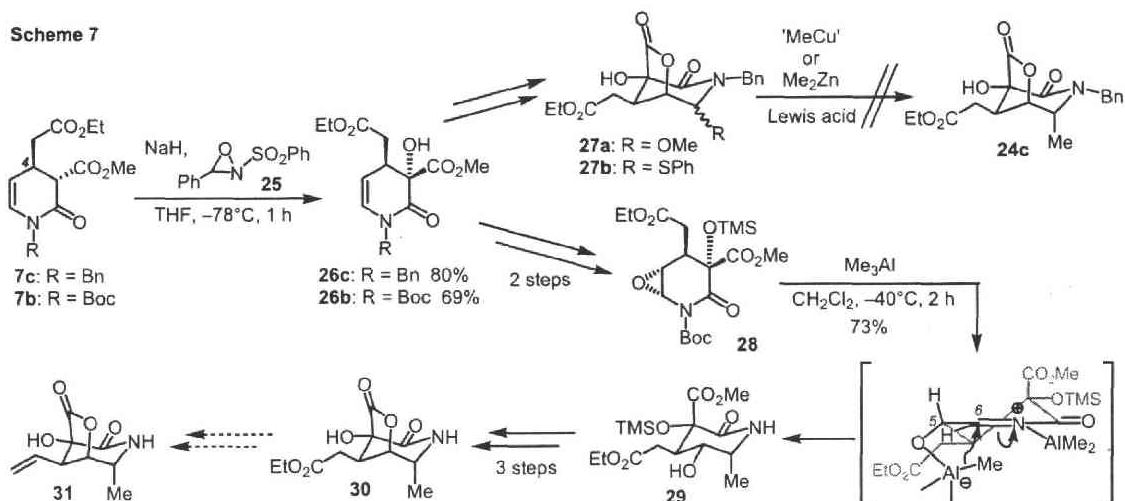


(3) Awajanomycin の合成研究

次に、近年単離構造決定された抗腫瘍活性天然物である awajanomycin (21) の合成研究に着手した。21 には全合成例がなく、絶対配置と側鎖の水酸基の相対配置が未決定であり、全合成と立体配置の決定を目的とした。合成に当たっては、二環性部位 22 と側鎖部位 23 を最終段階で連結する経路を計画し、二環性部位は前述した反応を用いて合成できるエナミド 7 に対し、立体選択的に官能基を導入することにより構築できると考えた (Scheme 6)。



経路確立のためラセミ体合成の検討を行った (Scheme 7)。始めに、**2** の 4 位付加体 **7** に対し **25** を作用させ 3 位に立体選択的に水酸基を導入して **26** を合成した。続いて、エナミドの酸化および 6 位へのメチル基の導入を検討した。まず、6 位に脱離性基を有するラクトン **27** に対し、メチル求核剤と Lewis 酸を用いて求核置換反応を試みたが、**24c** は得られなかった。次に、メチル求核剤を用いたエポキシド開環反応を検討した結果、**28** に過剰量の Me_3Al を作用させることで、脱 Boc 化と同時に分子内開環反応および α 面からのメチル基の付加反応が一挙に進行し、**29** を選択的に与えた。続いて、生じた水酸基の立体化学を反転して、二環性化合物 **24'** を合成した。現在、**23'** への変換を検討中であり、その後側鎖部位との連結を行い、awajanomycin のラセミ体の全合成を達成できると考えている。



審査結果の要旨

本論文は、2-ピリジノン誘導体に対しシリルケテンアセタールを位置選択的に導入する手法を開発し、含窒素天然物の合成に応用した研究成果について述べられている。

序論では、官能基化された含窒素六員環化合物が生理活性を有する事例を挙げ、その合成法の開発が創薬研究で重要な役割を果たすことを述べている。その方法の一つとして、含窒素芳香族化合物に官能基を導入する方法が有力であるものの、2-ピリジノンに対する求核試薬の付加反応についてはほとんど例がないことに言及し、2-ピリジノンに対する求核剤の付加反応を開発し、その反応性および位置選択性を精査し、天然物合成に応用するという研究課題を概説し、本研究の意義と目的を明らかにしている。

第一章「3位または5位にメトキシカルボニル基を有する2-ピリジノン誘導体へのシリルケテンアセタールの共役付加反応」では、3位にメトキシカルボニル基を導入した*N*-ベンジル体に対し、シリルケテンアセタールの付加が、 Et_2AlCl を用いた場合には4位選択的に、 TBSOTf を用いた場合には6位選択的に進行することを明らかにしている。また、*N*-Boc体で3位にメトキシカルボニル基を有する基質では、シリルケテンアセタールの付加が4位選択的に起こるのに対し、5位にメトキシカルボニル基を有する基質では6位付加体が優先的に得られ、特に Me_3Al 存在下高い反応性を示すことを明らかにしている。

第二章「天然物の合成研究」では、上記の反応を含窒素天然物の合成に応用した研究成果について述べている。第一節「Camptothecin DE環部の不斉合成」では、*N*-ベンジル-3-ベンジロキシカルボニル-2-ピリジノンに対して、ブタン酸エチルのシリルケテンアセタールが Et_2AlCl 存在下、4位選択的に付加することを明らかにしている。ラク톤を構築後、光学活性なオキサジリジン誘導体を用いる不斉ヒドロシル化反応を行い、六工程総収率12%、95% eeの光学純度でDE環部位の不斉合成に成功し、camptothecinの形式全合成を達成している。第二節「Awajanomycinの合成研究」では、近年単離構造決定された抗腫瘍活性天然物であるawajanomycinの合成研究について述べている。第一章で述べた*N*-Boc-3-メトキシカルボニル-2-ピリジノンに対する酢酸エチルの4位選択的付加体を用い、3位に立体選択的に水酸基を導入した後、エナミドへの立体選択的エポキシ化を行っている。続くメチル求核剤を用いたエポキシドの開環反応、生じた水酸基の立体化学の反転、続くラクトン化により、awajanomycinの主要部位である二環性合成中間体を得ている。

結論では、本論文を総括している。

以上要するに本論文は2-ピリジノンに対するシリルケテンアセタールの位置選択的共役付加反応を開発し、創薬に重要な含窒素化合物の合成法を確立したという研究成果であり、薬学上貢献するところが大きい。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。